

6H-DIBENZO[b,d]PYRAN-6-ONE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND USE THEREOF

Patent Number: JP2304080
Publication date: 1990-12-17
Inventor(s): NAKAYAMA HAJIME; others: 05
Applicant(s): TOYO PHARMA- KK; others: 01
Requested Patent: ☐ JP2304080
Application Number: JP19890123537 19890517
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D311/80; A61K31/365
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R1 to R8 are H, Cl, lower alkyl, lower alkoxy, formula II or formula III (M is H, alkali metal or ammonium) and at least one among R1 to R8 is formula II or formula III].

EXAMPLE: 6H-Dibenzo[b,d]pyran-6-one-3-sulfuric acid ester potassium salt.

USE: An aldose reducing enzyme inhibitor capable of preventing and treating complication of diabetes mellitus.

PREPARATION: A hydroxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one derivative expressed by formula IV (X1 to X8 are H, Cl, lower alkyl, lower alkoxy or OH and at least one among X1 to X8 is OH) is subjected to sulfur esterification or glycolic acid etherification, or a substance subjected to the abovementioned esterification or etherification is reacted with a substance capable of producing alkali metal ion or ammonium ion.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A) 平2-304080

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 311/80
A 61 K 31/365

識別記号

ADP

庁内整理番号

7375-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)12月17日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 6H-ジベンゾ[b, d]ピラン-6-オン誘導体; その製法及び用途

⑯ 特 願 平1-123537

⑰ 出 願 平1(1989)5月17日

⑱ 発 明 者 中 山 一 富山県砺波市千代799-47
⑱ 発 明 者 石 倉 正 俊 富山県東砺波郡庄川町金屋4275番地の17
⑱ 発 明 者 上 田 裕 富山県砺波市神島3322番地の13
⑱ 発 明 者 今 井 国 弘 富山県東砺波郡福野町二日町1700番地
⑲ 出 願 人 東洋フアルマー株式会 富山県富山市安住町3番14号
社
⑲ 出 願 人 ダイソー株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号
⑳ 代 理 人 弁理士 門 多 透
最終頁に続く

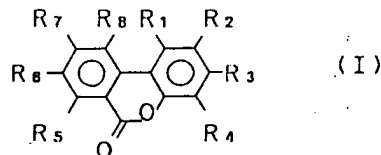
明 細 書

1. 発明の名称

6H-ジベンゾ[b, d]ピラン-6-オン誘導体、
その製法及び用途

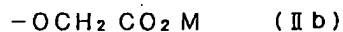
2. 特許請求の範囲

(1) 式(I)



(但し、式中R₁, R₂, R₃, R₄, R₅,
R₆, R₇, R₈は水素原子、塩素原子、低級
アルキル基、低級アルコキシ基

又は式(II a, II b)

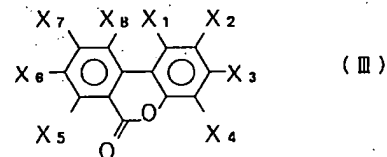


(但し、式中Mは水素原子、アルカリ金属原子
又はアンモニウム基である)で表わされる基
であり、かつR₁~R₈の中、少なくとも1
つは式(II a, II b)のいずれかで表わされ

る基である)

で示される6H-ジベンゾ[b, d]ピラン-6-オン
誘導体。

(2) 式(III)

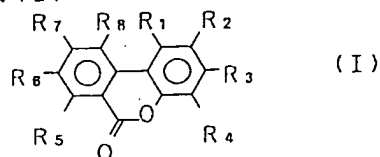


(但し、式中X₁, X₂, X₃, X₄, X₅,
X₆, X₇, X₈は水素原子、塩素原子、低級
アルキル基、低級アルコキシ基、又はヒドロキ
シ基であり、かつX₁~X₈の中、少なくとも1
つはヒドロキシ基である)

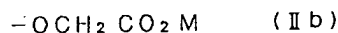
で示されるヒドロキシ-6H-ジベンゾ[b, d]ピラ
ン-6-オン誘導体を硫酸エステル化、もしくは
グリコール酸エーテル化を行うか、又は上記エス
テル化もしくはエーテル化を行った物質にアルカ
リ金属イオンもしくはアンモニウムイオンを生ず
る物質を作用させることを特徴とする上記式(I)
で示される6H-ジベンゾ[b, d]ピラン-6-オン

誘導体の製法。

(3) 式 (I)



(但し、式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ,
 R_6 , R_7 , R_8 は水素原子, 塩素原子, 低級
 アルキル基, 低級アルコキシ基
 又は式 (II a, II b)



(但し、式中Mは水素原子, アルカリ金属原子
 又はアンモニウム基である) で表わされる基
 であり、かつ少なくとも $R_1 \sim R_8$ の中、1
 つは式 (II a, II b) のいずれかで表わされ
 る基である)

で示される6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン
 誘導体を有効成分として含有するアルドース還元
 酵素阻害剤。

- 3 -

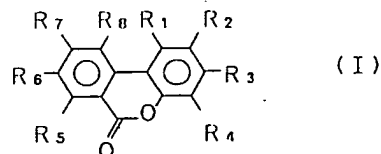
り、前述のごとき糖尿病合併症の予防や治療が可
 能である (R. G. ジュジルミッシュ等: ニュー
 イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン
 (New Eng. J. Med.), 308巻, 119~125頁
 (1983); J. H. キノシタ等: メタボリズム
 (Metabolism), 28巻 (1), 462~469頁
 (1979))。

(発明が解決しようとする課題)

本発明者らは、種々の化合物についてアルドー
 ス還元酵素阻害作用に関する研究を行った結果、
 特定の6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン誘導
 体がアルドース還元阻害剤として有効であることを
 見出し本発明に到達した。

(課題を解決するための手段)

本発明はすなわち式 (I)



(但し、式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ,

- 5 -

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬品として有用で新規な6H-ジベン
 ソ [b,d]ピラン- 6-オン誘導体に関する。

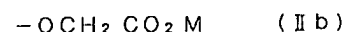
(従来の技術)

食生活の欧米化に伴い近年糖尿病患者が激増し、
 その治療対策は急務である。糖尿病治療薬として
 は従来よりインシュリンや血糖降下剤が広く用い
 られているが、糖尿病は単なる糖代謝異常のみな
 らず種々の合併症を随伴する疾患であるため、前
 記の薬物のみでは不十分である。

網膜症、白内障、神経障害、腎症等の糖尿病に
 於ける各種合併症の成因として、グルコースの代
 謝経路であるポリオール経路を介した細胞内ソル
 ビトールの蓄積が注目されている。このポリオール
 経路の第一段階であるアルドース・ポリオール
 間の交換を触媒する酵素をアルドース還元酵素と
 いい、この酵素がポリオール経路の律速酵素と考
 えられている。このアルドース還元酵素を阻害し、
 ソルビトールの産生や蓄積を低下させることによ

- 4 -

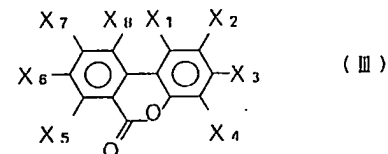
R_6 , R_7 , R_8 は水素原子, 塩素原子, 低級
 アルキル基, 低級アルコキシ基
 又は式 (II a, II b)



(但し、式中Mは水素原子, アルカリ金属原子
 又はアンモニウム基である) で表わされる基
 であり、かつ $R_1 \sim R_8$ の中、少なくとも1
 つは式 (II a, II b) のいずれかで表わされ
 る基である)

で示される6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン
 誘導体とその製法及び用途である。上記式 (I)
 化合物は新規化合物であり次のようにして製造す
 ることができる。すなわち

式 (III)



(但し、式中 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 ,

- 6 -

X_6 , X_7 , X_8 は水素原子, 塩素原子, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, 又はヒドロキシ基であり、かつ $X_1 \sim X_8$ の中の少くとも 1 つはヒドロキシ基である)

で示されるヒドロキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン誘導体を硫酸エステル化、もしくはグリコール酸エーテル化を行うか、又は上記エステル化もしくはエーテル化を行った物質にアルカリ金属イオンもしくはアンモニウムイオンを作用することによって得られる。なお本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基の炭素原子数が 6 個以下、好ましくは 4 個以下であることを意味する。

本発明化合物の原料となる式 (Ⅲ) の化合物は天然成分として存在することもある。例えば 3,4,8,9,10-ペンタヒドロキシジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン、ウロリチン A 及び B (Urolithin A, B)、オータムナリオール (Autumnariol)、オータムナリニオール (Autumnarinol)、アルテリナリオール (Alterinariol)、アルテヌイソ

ール (Altenuisol)、ファシカリフェロール (Fasciculiferol) 等がある。またハートレイ (Hurtley) 縮合反応により、(置換)-2-プロモ安息香酸とレゾルシン、2-メチルレゾルシン、4-クロルレゾルシン、オルシノール又はフロログルシン等のポリヒドロキシベンゼンから合成することもできる (例えば L. Farkas, et. al., Chem. Ber. 1974, 107, 3874-77)。またベンゾキノンカルボン酸メチルエステルとレゾルシンモノメチルエーテルとの環化による合成法も知られている (例えば P. Hueller, et. al., Helv. Chim. Acta. 1979, 62, 2833-40)。

式 (Ⅲ) 化合物を硫酸エステル化するには、通常の硫酸化試薬、例えばクロルスルホン酸、塩化スルフリル、三酸化硫黄トリメチルアミン錯体、スルファミン酸、ピロ硫酸アルカリ等が用いられる。

硫酸エステル化を円滑に進行させるには、ビリジン、ジメチルアニリン、トリエチルアミン等の第 3 アミンの存在が好ましい。

- 7 -

グリコール酸エーテル化するには、通常の方法で行われる。例えばアルカリとモノハロゲン酢酸エステルとを用いて反応したのち、加水分解する。

硫酸エステル化物、又はグリコール酸エーテル化物を鉱酸で pH 5 付近に調整することにより、夫々遊離酸となり、これを無機塩基で pH 8 付近に調整することにより、夫々無機塩基となる。これらはいずれも公知の方法、たとえば濃縮乾固その他の方法で単離し、再結晶等で精製することができる。ここで用いる鉱酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等があり、無機塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化アンモニウム等の水酸化アルカリ、(重)炭酸ナトリウム、(重)炭酸カリウム、(重)炭酸アンモニウム等の(重)炭酸アルカリ等がある。

化合物 (Ⅰ) 中、硫酸エステルは中性、特に酸性溶液では加水分解を受け易いが、アルカリ性溶液中ではかなり安定である。またグリコール酸エーテルは酸性又はアルカリ性溶液中どちらでもかなり安定である。これらの塩類は一般に水溶性で

- 9 -

- 8 -

あり、メタノールにもかなり溶解する性質がある。

また本発明は式 (Ⅰ) で示される化合物を含有する医薬品をも含む。このような医薬は通常用いられるキャリアーを用い、常法にしたがって錠剤、カプセル剤、注射剤、散剤、丸剤、顆粒剤、坐剤、点眼剤等に使用してもよい。

本発明にかかわる式 (Ⅰ) で示される化合物及びその出発物質である式 (Ⅲ) で示される化合物を例示すると次のごとくである。

- 10 -

第 1 表

ヒドロキシ-6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-6-オン誘導体

式 (Ⅳ) 化合物

No	式 (Ⅳ) 化合物置換基								吸 率 (%)	融 点 (℃)	IR cm ⁻¹ ν _{OH} ν _{CO}	
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈				
A	H	H	OH	H	H	H	H	H	61	234~236 ¹⁾	3300	1700
B	Me	H	OH	H	H	H	H	H	21.2	>300 ¹⁾	3372	1698
C	OH	H	OH	H	H	H	H	H	—	294~300 ²⁾	3300	1670
D	H	H	OH	H	H	OMe	OMe	H	27.6	>300	3268	1969
E	Me	H	OH	H	H	OMe	OMe	H	29.1	281~281.5	3192	1676
F	H	H	OH	H	H	OMe	OMe	H	22.4	239~240	3228	1676
G	H	Cl	OH	H	H	OMe	OMe	H	21.4	>300 ³⁾	3276	1712
H	OH	H	OH	H	H	OMe	OMe	H	44.1	>300	3332	1682
I	H	H	OH	H	H	OMe	OMe	OMe	12.8	253~254	3372	1704
J	H	H	OH	H	H	OMe	OMe	OMe	11.4	236~237	3360	1698
K	OH	H	OH	H	H	OMe	OMe	OMe	11.8	237~238	3356	1708

1) J.P.Devlin, Can.J.Chem.53, 343-9(1975); A 234~236℃ B 290~294℃

2) B.V.Rao, et al., J.Indian Chem.Soc., 57, 837-40(1980); C 294~302℃

3) W.Mayer, et al., Chem.Ber., 91, 1536-41(1958); I 256~258℃

- 11 -

第 2 表

6H-ジベンゾ [b, d] ピラン-6-オン誘導体

式 (Ⅰ) 化合物

No	式 (Ⅰ) 化合物置換基							
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	H	H	OSO ₃ K	H	H	H	H	H
2	Me	H	OSO ₃ K	H	H	H	H	H
3	OSO ₃ K	H	OSO ₃ K	H	H	H	H	H
4	OCH ₂ CO ₂ H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H	H
5	H	H	OSO ₃ K	H	H	OMe	OMe	H
6	H	H	OSO ₃ Na	H	H	OMe	OMe	H
7	H	H	OSO ₃ NH ₄	H	H	OMe	OMe	H
8	H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	H
9	Me	H	OSO ₃ K	H	H	OMe	OMe	H
10	Me	H	OCH ₂ CO ₂ H	Me	H	OMe	OMe	H
11	H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	H
12	H	Cl	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	H
13	OSO ₃ K	H	OSO ₃ K	H	H	OMe	OMe	H
14	OSO ₃ Na	H	OSO ₃ Na	H	H	OMe	OMe	H
15	OSO ₃ NH ₄	H	OSO ₃ NH ₄	H	H	OMe	OMe	H
16	OCH ₂ CO ₂ H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	H
17	H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	OMe
18	H	H	OSO ₃ K	Me	H	OMe	OMe	OMe
19	OCH ₂ CO ₂ H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	OMe	OMe	OMe

- 12 -

なお第1表、第2表においてメチル基はエチル基、プロピル基、ブチル基等と置換することができる。

次に実施例を挙げて本発明の化合物、その製造法及びアルドース還元酵素阻害作用を詳しく説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例

(化合物(Ⅲ)の製造 … Hurtley法)

(置換) - 2-アプロモ安息香酸0.05モル、レゾルシン、2-メチルレゾルシン、4-クロルレゾルシン、オルシノール又はフロログリシン 0.1モル、及びN-NaOH 110mlの混合物を攪拌加熱溶解し、10% CuSO₄ 溶液 5mlを加え1~5時間還流した後、2N-HCl 110mlを加え、さらに30分間還流する。冷後沈澱を濾取し順次水、1% NaHCO₃ 溶液、水で洗浄し、エタノール又はDMFで再結晶し第1表A~Kに示される化合物を得た。

- 13 -

例 2 (第2表 No.1)

例1において使用したクロルスルホン酸の代りに粉末化したスルファミン酸 1.94g (0.02モル)を加え3時間攪拌加熱還流する。以後例1と同様に処理して白色結晶 1.48gを得た。得られた化合物のMP及びIRは例1で得た化合物と一致した。

例 3 (第2表 No.1)

例1において使用したクロルスルホン酸の代りにピロ硫酸カリウム5.1g (0.02モル)を加え100℃で5時間攪拌する。減圧濃縮した残渣に過剰の硫酸バリウムを冷水に懸濁して加えた後、炭酸ガスを導入し、析出する沈澱を濾去し、濾液を減圧濃縮する。これを例1と同様に処理して上記エステルのカリウム塩 1.37gを得た。この化合物のMP及びIRは例1で得た化合物と一致した。

例 4 (第2表 No.1)

例1において使用したクロルスルホン酸の代りに三酸化硫黄トリメチルアミン錯体3.1g (0.02モル)を加え室温で24時間攪拌する。反応液を例1と同様に処理することにより白色結晶 1.74gを得

(化合物(Ⅰ)の製造)

例 1 (第2表 No.1)

氷冷攪拌下クロルスルホン酸 2.33g (0.02モル)を無水ピリジン40ml中に滴下し、3-ヒドロキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表A) 2.12g (0.01モル)を加えた後、3時間攪拌加熱還流する。反応液を減圧濃縮後少量のエチルアルコールを加えて冷却する。析出物を濾集後、濾集物を水に溶かしN-KOHでpH 8に調整した後、45℃以下で減圧濃縮する。残渣を水-エチルアルコールから再結晶して白色結晶の6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-3-硫酸エステルカリウム塩 1.95gを得た (第2表 No.1)。

MP 284~286℃

IR ν_{co} : 1740cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆)

7.20 (1H, dd)

7.30 (1H, d)

7.50~8.20 (3H, m)

8.40 (2H, dd)

- 14 -

た。得られた化合物のMP及びIRは例1で得た化合物と一致した。

例 5 (第2表 No.2)

例1において第1表A化合物を3-ヒドロキシ-1-メチル-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表B) 2.26g (0.01モル)に代えて反応させ、1-メチル-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-3-硫酸エステルカリウム塩 (第2表 No.2) 2.00gを得た。

MP 297~298℃

IR ν_{co} : 1730cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆)

2.80 (3H, s, -CH₃)

7.20 (2H, dd, aromaticH)

7.50~8.4 (4H, m, aromaticH)

例 6 (第2表 No.3)

例1において第1表A化合物を1,3-ジヒドロキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表C) 2.28g (0.01モル)及びクロルスルホン酸 3.50g (0.03モル)に代えて反応させ、6H-ジ

- 15 -

- 16 -

ベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン- 1,3-ジ硫酸エステルカリウム塩 (第2表 No.3) 2.10gを得た。

MP 300℃以上

IR $\nu_{\text{co}}: 1720\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- d_6)

7.30 (2H, dd, aromaticH)

7.50~8.10 (2H, m, aromaticH)

8.30 (1H, dd, aromaticH)

9.20 (1H, dd, aromaticH)

例 7 (第2表 No.4)

1,3-ジヒドロキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン (第1表C) 2.28g (0.01モル), プロモ酢酸エチル 5.00g (0.03モル) 及びヨウ化ナトリウム0.1gを無水エタノール65mlと金属ナトリウム 0.46g (0.02アトム) からつくったナトリウムエトキシド溶液に加え、6時間攪拌還流する。放冷後、濾過し、濾液を濃縮して得られる残留物をエタノールから再結晶すると、式 (I) 化合物 4のエチルエステルが得られた。

これを、10%アルコール性水酸化カリウム20ml

と1時間還流した後、水40mlを加え塩酸性とし放冷する。析出した沈澱を炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、抽出液を塩酸性として放冷する。

ここで得られた沈澱をDMF-水から再結晶すると、6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 1,3-ジイルオキシ酢酸 (第2表 No.4) 1.50gが得られた。

MP 293~ 296℃

IR $\nu_{\text{co}}: 1750\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- d_6)

4.80 (2H, S, -O-CH₂-CO)

4.90 (2H, S, -O-CH₂-CO)

6.60 (2H, S, aromaticH)

7.40~8.00 (2H, m, aromaticH)

8.20 (1H, dd, aromaticH)

9.20 (1H, dd, aromaticH)

例 8 (第2表 No.5)

例1において第1表A化合物を 3-ヒドロキシ- 8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン (第1表D) 2.72g (0.01モル) に代

- 17 -

えて反応させ、8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン- 3-硫酸エステルカリウム塩 (第2表 No.5) 2.05gを得た。

MP 300℃以上

IR $\nu_{\text{co}}: 1700\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- d_6)

3.90 (3H, S, O-CH₃)

4.00 (3H, S, O-CH₃)

7.10~8.30 (5H, m, aromaticH)

例 9 (第2表 No.6)

例8においてN-KOHの代りにN-NaOHを用いて同様に処理することにより白色結晶の 8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン- 3-硫酸エステルナトリウム塩 (第2表 No.6) 1.90gを得た。MP, IR, NMRは前例と同じである。

例 10 (第2表 No.7)

例8においてN-KOHの代りに希アンモニア水を用いて同様に処理することにより淡黄色結晶の 8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン

- 6-オン- 3-硫酸エステルアンモニウム塩 1.72g (第2表 No.7) を得た。IR, NMRは前例と同様である。

例 11 (第2表 No.8)

例7において第1表C化合物を 3-ヒドロキシ- 8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 6-オン (第1表D化合物) 2.72g (0.01モル), プロモ酢酸エチル 2.50g (0.015モル), ヨウ化ナトリウム 0.05g及び無水エタノール35mlと金属ナトリウム 0.23g (0.01アトム) からつくったナトリウムエトキシド溶液に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ- 6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン- 3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.8) 1.66gを得た。

MP 201~ 211℃

IR $\nu_{\text{co}}: 1760, 1740\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- d_6)

3.90 (3H, S, O-CH₃)

4.00 (3H, S, O-CH₃)

4.80 (2H, S, O-CH₂-CO)

- 19 -

-618-

- 20 -

6.70~8.20 (5H, m, aromaticH)

例12 (第2表 No.9)

例1において第1表A化合物を 3-ヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-1-メチル-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表E) 3.10g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ-1-メチル-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-3-硫酸エステルカリウム塩 (第2表 No.9) 2.25gを得た。

MP 271~273°C

IR ν_{co} : 1700 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6)2.90 (3H, s, C-CH₃)3.90 (3H, s, O-CH₃)4.00 (3H, s, O-CH₃)

7.10 (2H, dd, aromaticH)

7.70 (2H, dd, aromaticH)

例13 (第2表 No.10)

例11において第1表D化合物を 3-ヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-1-メチル-6H-ジベン

- 21 -

ゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表G) 3.28g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ-2-クロロ-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.12) 2.46gを得た。

MP 286~296°C

IR ν_{co} : 1744, 1716 cm^{-1}

例16 (第2表 No.13)

例6において第1表C化合物を 1,3-ジヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表H) 2.88g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-1,3-ジ硫酸エステルカリウム塩 (第2表 No.13) 2.13gを得た。

MP 300°C以上

IR ν_{co} : 1740 cm^{-1} NMR (DMSO- d_6)3.90 (3H, s, O-CH₃)4.00 (3H, s, O-CH₃)

7.00~8.30 (4H, m, aromaticH)

- 23 -

ゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表E) 3.10g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.10) 1.85gを得た。

MP 221~231°C

IR ν_{co} : 1746, 1718 cm^{-1}

例14 (第2表 No.11)

例11において第1表D化合物を 3-ヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-4-メチル-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表F) 3.10g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9-ジメトキシ-4-メチル-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.11) 1.35gを得た。

MP 267~272°C

IR ν_{co} : 1734, 1718 cm^{-1}

例15 (第2表 No.12)

例11において第1表D化合物を 3-ヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-2-クロロ-6H-ジベン

- 22 -

例17 (第2表 No.14)

例16においてN-KOHの代りにN-NaOHを使用し、同様に処理することにより白色結晶の8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-1,3-ジ硫酸エステルナトリウム塩 (第2表 No.14) 2.11gを得た。MP, IR, NMRは前例と同じである。

例18 (第2表 No.15)

例16においてN-KOHの代りに希アンモニア水を使用し、他は例17と同様に処理することにより微淡黄色結晶の8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン-1,3-ジ硫酸エステルアンモニウム塩 (第2表 No.15) 1.85gを得た。MP, IR, NMRは前例と同じである。

例19 (第2表 No.16)

例7において第1表C化合物を 1,3-ジヒドロキシ-8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表H) 2.88g (0.01モル) に代えて反応させ、6-オキソ-8,9-ジメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-1,3-ジイルオ

- 24 -

キシージ酢酸 (第2表 No.16) 1.32gを得た。

MP 300℃以上
IR ν_{co} : 1778, 1742 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6)
3.90 (3H, S, O-CH₃)
4.00 (3H, S, O-CH₃)
4.80 (2H, S, O-CH₂-CO)
4.85 (2H, S, O-CH₂-CO)
6.5 ~ 8.7 (4H, m, aromaticH)

例20 (第2表 No.17)

例11において第1表D化合物を 3-ヒドロキシ-8,9,10-トリメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表J化合物) 3.02g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9,10-トリメトキシ-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.17) 1.66gを得た。

MP 206 ~ 210℃
IR ν_{co} : 1750, 1718 cm^{-1}

例21 (第2表 No.18)

例11において第1表D化合物を 3-ヒドロキシ-4-メチル-8,9,10-トリメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表J化合物) 3.16g (0.01モル) に代えて反応させ、8,9,10-トリメトキシ-4-メチル-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-3-イルオキシ酢酸 (第2表 No.18) 1.82gを得た。

MP 224 ~ 231℃
IR ν_{co} : 1754, 1734 cm^{-1}

例22 (第2表 No.19)

例7において第1表C化合物を 1,3-ジヒドロキシ-8,9,10-トリメトキシ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン (第1表K) に代えて反応させ、8,9,10-トリメトキシ-6-オキソ-6-オキソ-6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-1,3-ジイルオキシ酢酸 (第2表 No.19) 1.77gを得た。

MP 245 ~ 255℃
IR ν_{co} : 1736, 1668 cm^{-1}

- 25 -

(アルドース還元酵素阻害作用)

7週齢のウィスター (Wistar) 系雄性ラットをエーテル麻酔下に犠殺し、直ちに水晶体を摘出した。

水晶体は 1.0mM 2-メルカプトエタノール及び 1.0mM NADP (酸化型 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) を含む 100mM ナトリウム-カリウム-リン酸緩衝液 (pH 6.8) にてホモジナイズした。ついで 12,000rpm で15分間遠心分離、その上清をアルドース還元酵素活性測定の見本とした。また以上の操作はすべて 4℃で行い見本は-80℃で保存した。

アルドース還元酵素の活性の測定はカドア (KADOA) らの方法 (Biophysical Chemistry 8 (1978) 81-85参照) に準じて行った。すなわち補酵素として 0.1mM NADPH (還元型 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 及び基質として 2.0mM DL-グリセルアルデヒドを含む 100mM ナトリウム-カリウム-リン酸緩衝液 (pH 6.2) 970 μL に、本発明化合物の各種濃度

溶液を10 μL 添加し、ついで上記見本20 μL を加え、25℃で反応を行った。対照として基質のみを欠いたものを用い、340nmにおいて吸光度の減少を200秒間測定した。また、試料溶液を加える代わりに溶媒のみを加えて、上記と同様に反応させ測定したものをコントロール値とした。吸光度の測定はUV-260 (株式会社島津製作所製) を用いた。その結果、アルドース還元酵素に対する阻害活性は第3表に示したように50%阻害時のモル濃度 2~100 ($1 \times 10^{-8}\text{M}$) が認められた。

- 26 -

- 27 -

-620-

- 28 -

第 3 表

式 (I) 化合物		50%阻害時のモル濃度 (IC ₅₀)
実施例	第2表No	(単位 1×10 ⁻⁶ M)
例 1~4	1	100.0
例 5	2	30.0
例 6	3	10.0
例 7	4	40.0
例 8	5	20.0
例 9	6	21.0
例 10	7	21.0
例 11	8	20.0
例 12	9	4.0
例 13	10	10.4
例 14	11	10.0
例 15	12	4.5
例 16	13	2.0
例 17	14	2.1
例 18	15	2.2
例 19	16	10.2
例 20	17	28.0
例 21	18	10.2
例 22	19	30.0

(急性毒性)

上記各例で得られた6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン誘導体試料の経口投与での急性試験をウィスター (Wistar) 系ラットを用いて行ったところ、LD₅₀はいずれも1g/kg以上であった。

(発明の効果)

以上の結果から明らかなように、本発明の6H-ジベンゾ [b,d]ピラン-6-オン誘導体はアルドース還元酵素阻害活性を有し、かつ安全性の高い糖尿病合併治療薬として有用である。

出願人 東洋ファルマー株式会社

ダイソー株式会社

代理人 弁理士 門多 透

- 29 -

- 30 -

第1頁の続き

⑦発明者 寺 島 恵 富山県富山市上富居92番地
 ⑧発明者 鈴 井 明 男 兵庫県尼崎市宮内町 2-42-302

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.